

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 771 002

②① N° d'enregistrement national : 97 14483

⑤① Int Cl⁶ : A 61 K 7/48, A 61 K 35/78

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 17.11.97.

③① Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 21.05.99 Bulletin 99/20.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥① Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : SEDERMA SA SOCIETE ANONYME
— FR.

⑦② Inventeur(s) : LINTNER KARL.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) :

⑤④ COMPOSITIONS A USAGE COSMETIQUE OU DERMOPHARMACEUTIQUE CONTENANT UN EXTRAIT
VEGETAL OBTENU A PARTIR DES RACINES DE KAVA PIPER METHYSTICUM.

⑤⑦ L'invention concerne des compositions à usage cos-
métique ou dermopharmaceutique qui contiennent, en
quantité suffisante, un extrait végétal obtenu à partir des ra-
cines de Kava Piper methysticum.

Les compositions cosmétiques ou dermopharmaceuti-
ques contenant l'extrait végétal précédemment cité faisant
l'objet de ce brevet, sont avantageusement utilisées lors
des situations de stress, tant physique ou chimique que psy-
chologique, qui ont des répercussions sur le métabolisme
cutané et donc sur les fonctions et l'aspect de la peau.

FR 2 771 002 - A1



BEST AVAILABLE COPY

Les conditions de vie actuelles font subir aux organismes des agressions de toutes sortes, physiques, chimiques et psychologiques. Comme la peau constitue la seule interface entre l'individu et le monde extérieur, il est clair que cet organe est le premier élément corporel atteint par les agressions physiques et chimiques extérieures, mieux connues sous le nom de pollution en général et pollution atmosphérique en particulier. Le stress psychologique quant à lui se répercute au niveau cutané par deux voies différentes.

D'une part, le stress psychique a des répercussions directement physiologiques. La peau subit des altérations dues aux déséquilibres induits par les brusques variations des taux d'hormones circulantes, en réponses aux différentes séquences du stress quotidien. Ces brusques variations modifient au niveau intime des cellules, cutanées et autres, les régulations biochimiques, délicates et fines, qui assurent la pérennité d'un organisme. Bien que non localisée au niveau cutané, la conséquence la plus connue de ce type de stress est l'ulcère de l'estomac.

D'autre part, pour faire face aux stress psychiques, les individus ont de plus en plus recours à des palliatifs comme par exemple, l'alimentation déséquilibrée qui va du simple désordre quotidien à la boulimie ou à l'anorexie, le tabac, l'alcool, voire des produits antidépresseurs. Les conséquences néfastes des consommations excessives de tabac et d'alcool sont bien connues au niveau cutané: dessèchement et vieillissement prématuré en sont deux des principales caractéristiques.

Ces agressions sont permanentes et il est quasiment impossible de s'y soustraire de manière continue et efficace.

Il est alors dans la logique des industries Cosmétiques et Dermo-pharmaceutiques de mettre au point des produits qui aident la peau à mieux supporter, voire à corriger et/ou à réparer, les conséquences néfastes de ces agressions de toutes sortes.

Le Kava *Piper methysticum* est un arbuste qui mesure de 1 à 2 mètres et que l'on trouve de la Nouvelle-Guinée aux îles Fidji et à Hawaï. Son utilisation habituelle consiste en des broyats de racines ou de tiges pour obtenir une boisson désaltérante, au goût de réglisse ou d'anis légèrement poivré, qui est fort prisée par les populations locales. Cet usage du Kava est connu depuis fort longtemps puisque les polynésiens en offrirent au capitaine COOK en 1769 comme gage de bienvenue.

Nous avons découvert que les extraits de racine de Kava *Piper methysticum* possèdent aussi des effets bénéfiques lorsqu'ils sont appliqués par voie topique.

L'invention faisant l'objet de ce présent brevet, réside dans la découverte qu'un extrait végétal obtenu à partir des racines du Kava *Piper methysticum*, est capable de protéger la

peau des effets des différents stress évoqués ci-dessus, par des propriétés apaisantes, hydratantes, régulatrices de la microcirculation et de la respiration cellulaire.

L'extrait végétal de Kava est obtenu par extraction dans un rapport de 15 grammes de racines du Kava *Piper methysticum* pour 85 grammes d'un mélange eau/polyéthylène glycol (50/50, p/p) pendant 1 heure à 60°C. Après séchage, l'extrait sec est repris dans du butylène glycol.

Cet exemple d'obtention de l'extrait végétal du Kava *Piper methysticum*, n'est pas limitatif. Il est en effet possible de réaliser l'extrait de Kava par d'autres procédés comme, par exemple, la simple décoction, la lixiviation, l'extraction sous reflux, l'extraction au moyen d'ultrasons ou de micro-ondes ou enfin des techniques à contre courant, sans que cette liste soit limitative.

Par ailleurs, les solvants d'extraction cités ci-dessus ne sont pas limitatifs et peuvent être choisis parmi l'eau, le propylène glycol, le butylène glycol, la glycérine, le polyéthylène glycol, les éthers méthyliques ou éthyliques des diglycols, les polyols cycliques, les diglycols éthoxylés ou propoxylés, les alcools (méthanol, éthanol, propanol, butanol), ou tout mélange de ces solvants.

L'analyse par chromatographie liquide haute pression (HPLC) de l'extrait de Kava révèle la présence de différents composés de type lactone parmi lesquels domine la kawaïne.

Bien qu'il ne soit pas limitatif, l'exemple suivant illustrera une utilisation possible de l'extrait végétal obtenu à partir de Kava *Piper methysticum* dans une composition cosmétique ou dermopharmaceutique:

Lait corporel

	Polysorbate 60	2,5
	Acide oléique	0,9
25	Huile de lanoline	2,5
	Carbopol 940	0,3
	Cire d'abeille	2,0
	Triéthanolamine	0,1
	Glycérine	5,0
30	Extrait de racines de Kava	4,0
	Eau & conservateurs QSP	100g

Parmi les divers effets bénéfiques trouvés au cours du développement de l'extrait végétal de Kava décrit précédemment, deux tests d'efficacité seront mentionnés.

Le premier qui est un test *ex-vivo* consiste à exposer une *peau reconstituée* à différents stress. La peau reconstituée, ou *Living Skin Equivalent*, obtenue sous forme de kit prêt à l'emploi, consiste en une couche dermique sur laquelle sont apposés de kératinocytes qui vont former un épiderme multicouches, différencié et semblable à la peau normale. Cette méthode est une méthode alternative de référence en Cosmétique et en Dermopharmacie puisqu'elle permet de tester des produits par une méthode *in vitro* mais dans les conditions très proches de l'*in vivo*.

Au moyen de ce système, nous avons testé deux activités différentes: l'innocuité de l'extrait de Kava sur les cellules utilisées par la mesure de la respiration cellulaire ainsi que le pouvoir régénérant cellulaire (antistress et réparateur) après une agression chimique réalisée avec une solution de triéthanolamine à 30%.

Le lait corporel a été testé en comparaison de la même composition réalisée sans extrait de racine de Kava (lait placebo).

La respiration mitochondriale est classiquement évaluée par le réactif MTT ([3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,'-diphenyltetrazolium bromide]) dont la coloration passe du jaune au bleu sous l'action d'une déshydrogénase mitochondriale. Dans ces conditions, l'innocuité de l'extrait de racine de Kava est démontrée puisque le niveau de respiration cellulaire était supérieur de 5% à celui observé avec le lait placebo. Comme entre les deux laits testés, les tapis cellulaires étaient en tout point identiques, il est possible de conclure également à une amélioration de la respiration cellulaire en présence de l'extrait de Kava.

Le test de régénération cellulaire consiste à appliquer une solution de triéthanolamine (30%), pendant 30 minutes, sur la peau équivalente puis, de la rincer plusieurs fois avec de l'eau déminéralisée. Les produits à tester sont alors appliqués pendant deux heures, laps de temps au bout duquel le nombre de cellules survivantes est mesuré comme ci-dessus au moyen du MTT. Dans ces conditions, en présence du lait contenant l'extrait de Kava, le taux de la respiration cellulaire, et donc le nombre de cellules survivantes était supérieur de 28% à celui observé en présence du seul lait placebo. Compte tenu du taux de respiration mitochondriale supérieur de 5% en présence de l'extrait de Kava précédemment trouvé, il est possible de conclure qu'en présence de l'extrait de Kava, le nombre de cellule vivantes après l'agression chimique est supérieur d'environ 20% qu'en son absence.

Le second test réalisé, connu sous le nom de "Stinging Test", est un test *in vivo* classiquement utilisé pour mettre en évidence des propriétés apaisantes au niveau cutané de produits cosmétiques ou dermopharmaceutiques et peut être décrit comme suit.

Une solution à 10% d'acide lactique dans du sérum physiologique est appliquée au niveau de chacun des deux sillons nasogéniens. Les sensations de picotements sont évaluées par le volontaire, immédiatement après l'application, au niveau des deux sillons, par un système de cotation bien défini (aucun picotement=0; légers=1; modérés=2; importants=3).

5 Le lait corporel dont la composition a été donnée précédemment comme exemple d'utilisation, contenant 4 % d'extrait de racine de Kava est appliqué tel quel, en une seule fois, dès l'apparition des picotements, du côté du nez préalablement choisi de manière randomisée par l'investigateur. Dans le même temps, l'autre côté reçoit le placebo (même composition si ce n'est l'absence d'extrait de racine de Kava). L'intensité des picotements
10 est relevée au cours des 5 minutes suivant l'application, au niveau de la zone ayant reçu le placebo ou l'extrait de racine de Kava, selon le même système de cotation que celui déterminé pour l'évaluation de la réactivité initiale. La totalité de l'essai est réalisée dans une pièce climatisée, dans laquelle la température ambiante et l'hygrométrie est maintenue constante.

15 L'intensité moyenne des picotements a été déterminée à chaque temps de l'essai, par le calcul de la moyenne arithmétique et de l'écart par rapport à la moyenne (SEM) des données individuelles obtenues sur l'ensemble des volontaires.

L'analyse des résultats a porté sur les valeurs obtenues au niveau de la zone traitée avec le produit étudié, en comparaison aux valeurs acquises au niveau de la zone témoin ayant
20 reçu l'acide lactique seul avant l'application du produit étudié ("temps 0"), pour chacune des zones traitée et témoin.

Ce test a été réalisé sur 20 volontaires, 18 femmes et de 2 hommes, âgés de 21 à 47 ans qui avaient tous la peau du visage définie comme étant "hypersensible", par la méthode du "Stinging Test".

25 L'analyse des résultats démontre que par rapport au placebo, le lait contenant l'extrait de racine de Kava entraîne une diminution significative de l'intensité des picotements, et cela, dès les 5 premières secondes d'application et durant les 5 minutes que dure l'essai.

Le lait corporel contenant l'extrait de racine de Kava précédemment décrit démontre donc clairement, au niveau cutané, un puissant effet apaisant vis-à-vis des picotements ressentis
30 par les volontaires à la suite de l'agression chimique. Il est à noter que dans les mêmes conditions expérimentales, le lait corporel sans l'extrait de racines de Kava (lait placebo) présente les mêmes scores que ceux observés habituellement sur des zones non traitées, ce qui démontre bien que c'est seulement à l'extrait de racines de Kava précédemment décrit dans ce brevet que l'on peut attribuer l'effet bénéfique observé.

Les effets décrits ci-dessus (amélioration de la respiration mitochondriale, pouvoir régénérant cellulaire et pouvoir apaisant) étant donnés à titre d'exemple, il est possible de mentionner, sans que la liste suivante soit exhaustive, d'autres effets bénéfiques de l'extrait de racines de Kava sur les conséquences cutanées néfastes induites par toutes situations de stress, comme, par exemple, des propriétés apaisantes, calmantes, relaxantes, hydratantes, régénérantes, régulatrices de la microcirculation et de la respiration cellulaire; propriétés qui sont nécessaires pour obtenir des effets anti-vieillessement, antiride, anti-inflammatoire, amincissantes, sur le cuir chevelu (antipelliculaire et ou anti chute de cheveux), sur la peau acnéique et donc des effets qui prolongent la souplesse et la fonction protectrice de la peau.

L'extrait végétal de Kava *Piper methysticum* est utilisé soit sous forme liquide, soit sous forme sèche obtenue par les techniques classiques de précipitation, de séchage, d'évaporation, d'atomisation ou de lyophilisation

L'extrait végétal obtenu à partir de Kava *Piper methysticum* précédemment décrit peut être utilisé dans toute forme galénique employée en Cosmétique ou Dermopharmacie: émulsions H/E et E/H, laits, lotions, pommades, lotions capillaires, shampoings, savons, sticks et crayons, sprays, huiles corporelles, sans que cette liste soit limitative.

Il est possible d'incorporer l'extrait végétal obtenu à partir de Kava *Piper methysticum* précédemment décrit, dans des vecteurs cosmétiques tels que les liposomes, les chylomicrons, les macro-, micro- et nanoparticules ainsi que les macro-, micro- et nanocapsules, de les absorber sur des polymères organiques poudreux, les talcs, bentonites et autres supports minéraux.

L'extrait végétal obtenu à partir de Kava *Piper methysticum* précédemment décrit peut être combiné dans les compositions cosmétiques avec tout autre ingrédient habituellement utilisé en cosmétique: lipides d'extraction et/ou de synthèse, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, principes actifs hydro- ou liposolubles, extraits d'autres plantes, extraits tissulaires, extraits marins.

Les concentrations de l'extrait végétal obtenu à partir de Kava *Piper methysticum* précédemment décrit peuvent varier entre 0,01% et 50% (p/p), préférentiellement entre 0.5 % et 7 % en poids, dans le produit fini.

REVENDECATIONS

1. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles contiennent un extrait végétal de racines de Kava *Piper methysticum*.
2. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon la revendication 1 caractérisées en ce que les solvants d'extraction utilisés sont choisis parmi l'eau, le propylène glycol, le butylène glycol, la glycérine, le polyéthylène glycol, les éthers méthyliques ou éthyliques des diglycols, les polyols cycliques, les diglycols éthoxylés ou propoxylés, les alcools (méthanol, éthanol, propanol, butanol), ou tout mélange de ces solvants.
3. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon les revendications 1 à 2 caractérisées en ce que l'extrait de Kava *Piper methysticum* est obtenu par un mélange eau/propylène glycol (50/50, p/p), puis, qu'après séchage, l'extrait sec est repris dans du butylène glycol.
4. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisées en ce que l'extraction réalisée à partir des racines de Kava *Piper methysticum* est remplacée par des techniques de macération ou par d'autres procédés comme, par exemple, la simple décoction, la lixiviation, l'extraction sous reflux, l'extraction au moyen d'ultrasons ou de micro-ondes ou enfin des techniques à contre courant.
5. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisées en ce que l'extrait de Kava *Piper methysticum* est utilisé soit sous forme liquide, soit sous forme sèche obtenue par les techniques classiques de précipitation, de séchage, d'évaporation, d'atomisation ou de lyophilisation.
6. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisées en ce que la concentration de l'extrait de Kava *Piper methysticum* est comprise entre 0,01% et 50% (p/p), préférentiellement entre 0.5 % et 7 % en poids, dans le produit fini.
7. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 caractérisées en ce que l'extrait de Kava *Piper methysticum* est utilisé dans toute forme galénique employée en cosmétique ou dermopharmacie: émulsions H/E et E/H, laits, lotions, pommades, lotions capillaires, shampooings, savons, sticks et crayons, sprays, huiles corporelles.

8. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 caractérisées en ce que l'extrait de Kava *Piper methysticum* est incorporé dans des vecteurs cosmétiques comme les liposomes, les chylomicrons, les macro-, micro- et nanoparticules ainsi que les macro-, micro- et nanocapsules, ou absorbés sur des polymères organiques poudreux, les talcs, bentonites et autres supports minéraux.
9. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 caractérisées en ce que l'extrait de Kava *Piper methysticum* est combiné dans les compositions cosmétiques avec tout autre ingrédient habituellement utilisé en cosmétique: lipides d'extraction et/ou de synthèse, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, principes actifs hydro- ou liposolubles, extraits d'autres plantes, extraits tissulaires, extraits marins.
10. Utilisation des compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques contenant un extrait végétal de Kava *Piper methysticum* pour la préparation de médicaments contre les effets cutanés du stress, pour apaiser, calmer, relaxer, hydrater, régénérer la peau, pour réguler la microcirculation et la respiration cellulaire, prévenir le vieillissement de la peau et du cuir chevelu, pour obtenir des effets anti-inflammatoires, amincissant et anti-cellulite et antiacné

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 559404
FR 9714483

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	US 4 248 861 A (SCHUTT STEVEN R) 3 février 1981 * le document en entier * ---	1-3,5-7, 9,10
X	US 4 154 823 A (SCHUTT STEVEN R) 15 mai 1979 * le document en entier * ---	1-3,5-7, 9,10
X	EP 0 672 406 A (OREAL) 20 septembre 1995 * colonne 4, ligne 15 - ligne 35; revendications * ---	1,7,9,10
E	WO 97 42938 A (BIOZONE LAB INC) 20 novembre 1997 * revendications; exemples 3,5 * ---	1,5,7-10
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 126, no. 21, 26 mai 1997 Columbus, Ohio, US; abstract no. 282573, XP002085823 & JP 09 067238 A (SHISEIDO CO. LTD.) 11 mars 1997 * abrégé * ---	1,7,9,10
E	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 098, no. 009, 31 juillet 1998 & JP 10 087464 A (LION CORP), 7 avril 1998 * abrégé * ---	1,7,9,10
A	DE 40 28 945 A (SCHWABE WILLMAR GMBH & CO) 2 19 mars 1992 * le document en entier * -----	2

Date d'achèvement de la recherche	Examineur
26 novembre 1998	Couckuyt, P

CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES	
X : particulièrement pertinent à lui seul	T : théorie ou principe à la base de l'invention
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie	E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.
A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général	D : cité dans la demande
O : divulgation non-écrite	L : cité pour d'autres raisons
P : document intercalaire	& : membre de la même famille, document correspondant

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.